

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.021

不同剂量瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗冠心病合并 高脂血症患者的疗效观察*

包秋红 张 勇[△] 贾海玉 杜海燕 曹中朝

(内蒙古医科大学附属医院干部保健病房 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要 目的:探讨不同剂量瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗冠心病合并高脂血症患者的疗效。**方法:**按照随机数字表法将 2017 年 4 月至 2018 年 5 月内蒙古医科大学附属医院接诊的 120 例冠心病合并高脂血症患者分为低剂量联合组(5 mg 瑞舒伐他汀 + 通心络胶囊)、中剂量联合组(10 mg 瑞舒伐他汀 + 通心络胶囊)、高剂量联合组(20 mg 瑞舒伐他汀 + 通心络胶囊),每组各 40 例,三组均治疗 12 周。比较三组患者的血脂指标、治疗效果、血清炎症因子水平,观察三组患者用药期间不良反应发生情况。**结果:**高剂量联合组、中剂量联合组治疗总有效率高于低剂量联合组($P < 0.05$)。治疗后,高剂量联合组、中剂量联合组的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平低于低剂量联合组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平高于低剂量联合组($P < 0.05$)。治疗后三组患者的血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)水平随着剂量的升高而降低($P < 0.05$)。低、中、高剂量联合组不良反应发生率比较无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:**采用 10 mg 和 20 mg 的瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗冠心病合并高脂血症疗效确切,可有效改善患者血脂水平,无严重不良反应发生,且对炎症因子的改善效果成剂量依赖性,医师可根据临床实际选择用药剂量。

关键词:冠心病;高脂血症;剂量;瑞舒伐他汀;通心络胶囊;疗效

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)20-3894-05

Therapeutic Effect of Different Doses of Rosuvastatin Combined with Tongxinluo Capsule on Patients with Coronary Heart Disease Complicated with Hyperlipidemia*

BAO Qiu-hong, ZHANG Yong[△], JIA Hai-yu, DU Hai-yan, CAO Zhong-chao

(Department of Cadre Health Care Ward, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,
Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China)

ABSTRACT Objective: To explore the therapeutic effect of different doses of rosuvastatin combined with Tongxinluo capsule on patients with coronary heart disease complicated with hyperlipidemia. **Methods:** According to the random number table method, 120 patients with coronary heart disease and hyperlipidemia admitted to the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from April 2017 to May 2018 were divided into low-dose combination group (5 mg rosuvastatin + Tongxinluo capsule), medium-dose combination group (10 mg rosuvastatin + Tongxinluo capsule), high-dose combination group (20 mg rosuvastatin + Tongxinluo capsule). There were 40 cases in each group. The three groups were treated for 12 weeks. The blood lipid indexes, therapeutic effect, serum inflammatory factor levels in the three groups were compared. The adverse reactions during the three groups were observed. **Results:** The total effective rates in the high-dose, medium-dose combination group were higher than that in the low-dose combined group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the high-dose combination group and the medium-dose combination group were lower than those in the low-dose combination group, and the levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were higher than those in the low-dose combination group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) in the three groups decreased with the increase of dosage ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions in the low-dose, medium-dose and high-dose combination group ($P > 0.05$). **Conclusion:** 10 mg and 20 mg of rosuvastatin combined with Tongxinluo capsule in the treatment of coronary heart disease with hyperlipidemia is effective, can effectively improve blood lipid levels, there is no serious adverse reactions, and the improvement of inflammatory factors is dose dependent, physicians can choose the dosage according to clinical practice.

Key words: Coronary heart disease; Hyperlipidemia; Dose; Rosuvastatin; Tongxinluo Capsule; Curative effect

* 基金项目:内蒙古自治区卫生厅医疗卫生科研计划项目(2013264)

作者简介:包秋红(1982-),女,硕士,副主任医师,研究方向:心血管,E-mail:byacyj@163.com

[△] 通讯作者:张勇(1973-),男,硕士,主任医师,研究方向:心血管,E-mail:zzzyy1973@126.com

(收稿日期:2019-01-31 接受日期:2019-02-26)

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)20-3894-05

前言

冠心病是中老年人多发的心血管病,在我国心血管病中发病率位居第二,严重影响居民的身心健康^[1-3]。冠心病的发病因素较为复杂,其主要病理基础是血脂代谢异常所致的血脂升高,血液中高血脂一方面会造成血管内皮功能损伤,影响血管通透性;另一方面会逐渐在动脉内膜上沉着并形成动脉粥样硬化斑块,最终诱发冠心病^[4-6]。目前临床上关于冠心病合并高脂血症的治疗尚缺乏统一标准及有效药物,多选择抗凝、抑制血小板聚集、改善心肌细胞代谢以及降低血压血脂等综合方案进行救治,但临床效果仍难以令人满意^[7]。随着中医学的发展,中医在心血管疾病治疗中逐渐突显出标本兼治的临床优势,中西医结合治疗冠心病合并高脂血症已逐渐成为了临床研究的热点。通心络胶囊为中成药制剂,具有活血益气、止痛通络之功效,适用于血瘀阻络、心气虚乏所致的胸痹心痛之证^[8]。已有研究证实通心络胶囊联合瑞舒伐他汀治疗冠心病合并高脂血症患者疗效较好^[9],但是关于多少剂量瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗冠心病合并高脂血症的疗效最佳,国内未见报道,因此,本研究在常规治疗的基础上,分别采用 5 mg、10 mg、20 mg 瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗冠心病合并高脂血症患者,并对其临床优势进行分析,以期为临床用药提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 4 月至 2018 年 5 月内蒙古医科大学附属医院接诊的冠心病合并高脂血症患者 120 例。纳入标准:(1)经常规心电图、冠脉 CT 或造影检查以及实验室血脂检测确诊为冠心病合并高脂血症;(2)入选前 2 周内未接受其他方案治疗;(3)美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 II~III 级;(4)符合本研究用药指征;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)合并急性冠脉综合征、不稳定性心绞痛以及急性心肌梗死者;(2)有肝肾功能不全或其他器质性疾病者;(3)合并糖尿病或自身免疫性疾病者;(4)继发性、药物以及家族性引起的高脂血症患者;(5)未戒断的酗酒、药物滥用,或出现戒断综合征的嗜酒者;(6)对本研究用药物过敏者;(7)具有精神、言语疾病影响结果判断者。按照随机数字表法将所选患者分为低剂量联合组(n=40)、中剂量联合组(n=40)、高剂量联合组(n=40)。低剂量联合组:男性 22 例,女性 18 例;年龄为 40~82 岁,平均(66.42±6.53)岁;体质量 21~26 kg/m²,平均(23.69±1.07)kg/m²;病程 2~11 年,平均(6.17±1.15)年;合并高血压 29 例,合并高胆固醇 15 例;NYHA 心功能分级:II 级 31 例、III 级 9 例。中剂量联合组:男性 23 例,女性 17 例;年龄为 43~79 岁,平均(65.79±6.58)岁;体质量 20~25 kg/m²,平均(23.17±1.25)kg/m²;病程 3~14 年,平均(5.98±1.19)年;合并高血压 27 例,合并高胆固醇 14 例;NYHA 心功能分级:II 级 29 例、III 级 11 例。高剂量联合组:男性 25 例,女性 15 例;年龄为 38~76 岁,平均(65.87±5.98)岁;体质量 20~26 kg/m²,平均(24.05±1.12)kg/m²;病程

3~12 年,平均(6.08±1.13)年;合并高血压 26 例,合并高胆固醇 16 例;NYHA 心功能分级:II 级 30 例、III 级 10 例。三组基线资料比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。研究经内蒙古医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

三组患者入院后即给予常规综合治疗,包括降压、抗凝、抑制血小板聚集、改善心肌细胞代谢、扩张冠状动脉等。三组患者均给予通心络胶囊(国药准字 Z19980015,石家庄以岭药业股份有限公司,规格 0.26 g/粒)进行治疗,0.52 g~1.04 g/次,3 次/d,口服。在此基础上,低剂量联合组给予瑞舒伐他汀钙片(国药准字 H20080241,鲁南贝特制药有限公司,规格 10 mg/片)5 mg/次,1 次/d,口服;中剂量联合组给予瑞舒伐他汀钙片 10 mg/次,1 次/d,口服;高剂量联合组给予瑞舒伐他汀钙片进行治疗,20 mg/次,1 次/d,口服,三组均治疗 12 周。

1.3 观察指标

比较三组患者的治疗效果,评估依据如下^[10]:显效:心绞痛发作频率在 1 次/周以下,心电图检查结果恢复正常;有效:心绞痛发作频率下降 1/2 以上,心电图检查结果有所改善;无效:未达到上述效果甚至更严重;总有效率=1-无效率。记录用药期间不良反应发生情况。分别于治疗前后抽取三组患者清晨空腹肘静脉血 10 mL 置于离心试管中,使用 3000 r/min 离心机离心 5 min 后分为两管,其中一管使用贝克曼 LX20 型全自动生化分析仪(美国)采用酶比色法检测高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)水平;另一管采用酶联免疫吸附法(试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,相关操作按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 进行统计分析,血脂指标、炎症因子水平等计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,实施 t 检验,多组间比较采用 F 检验,以(%)表示计数资料,实施 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组治疗效果对比

高剂量联合组、中剂量联合组治疗总有效率高于低剂量联合组($\chi^2=5.541, 4.021, P=0.019, 0.045$),但高剂量联合组、中剂量联合组总有效率比较无显著性差异($\chi^2=0.157, P=0.692$),见表 1。

2.2 三组血脂指标对比

治疗前三组患者血脂指标水平比较无统计学差异($P>0.05$);与治疗前相比,治疗后三组患者的 TC、TG、LDL-C 水平降低, HDL-C 水平升高($P<0.05$);与低剂量联合组相比,治疗中剂量联合组和高剂量联合组的 TC、TG、LDL-C 水平降低, HDL-C 水平升高($P<0.05$),而治疗后的高剂量联合组、中剂量联合组的 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平无显著性差异($P>0.05$),见表 2。

表 1 三组疗程结束时治疗效果对比[n(%)]

Table 1 Comparison of therapeutic effects at the end of treatment in the three groups [n(%)]

Groups	Excellence	Valid	Invalid	Total effective rate
Low-dose combination group(n=40)	16(40.00)	13(32.50)	11(27.50)	29(72.50)
Medium-dose combination group (n=40)	22(55.00)	14(35.00)	4(10.00)	36(90.00)*
High-dose combination group(n=40)	24(60.00)	13(32.50)	3(7.50)	37(92.50)*

Note: compared with low-dose combination group, * $P<0.05$.

表 2 三组治疗前后血脂指标水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of blood lipid indexes before and after treatment in three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		HDL-C(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Low-dose combination group (n=40)	7.36± 1.37	5.66± 0.93 [△]	2.83± 0.72	1.85± 0.27 [△]	0.74± 0.25	1.32± 0.31 [△]	4.57± 0.68	3.71± 0.55 [△]
Medium-dose combination group (n=40)	7.47± 1.46	4.62± 0.85 [△] *	2.78± 0.74	1.19± 0.15 [△] *	0.82± 0.28	1.55± 0.44 [△] *	4.62± 0.71	2.46± 0.41 [△] *
High-dose combination group (n=40)	7.28± 1.29	4.51± 0.79 [△] *	2.94± 0.81	1.14± 0.23 [△] *	0.79± 0.29	1.58± 0.39 [△] *	4.60± 0.73	2.47± 0.39 [△] *
F	0.326	5.384	0.768	4.717	1.012	5.267	0.932	7.246
P	0.571	0.001	0.433	0.005	0.314	0.002	0.353	0.000

Note: compared with before treatment, [△] $P<0.05$; compared with low-dose combination group, * $P<0.05$.

表 3 三组治疗前后血清炎症因子水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory factor levels before and after treatment in the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	hs-CRP(mg/L)		TNF-α(μg/L)		IFN-γ(μg/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Low-dose combination group (n=40)	3.56± 0.62	2.95± 0.53 [△]	34.22± 6.47	23.52± 4.11 [△]	228.56± 27.13	209.37± 18.61 [△]
Medium-dose combination group (n=40)	3.60± 0.59	2.44± 0.42 [△] *	34.24± 6.53	18.75± 3.62 [△] *	230.71± 20.92	198.74± 15.32 [△] *
High-dose combination group (n=40)	3.64± 0.69	2.01± 0.51 [△] * [#]	35.11± 5.31	15.93± 3.85 [△] * [#]	226.84± 24.61	176.83± 19.96 [△] * [#]
F	0.368	9.834	0.827	6.441	0.364	9.236
P	0.497	0.000	0.512	0.000	0.617	0.000

Note: compared with before treatment, [△] $P<0.05$; compared with low-dose combination group, * $P<0.05$; compared with medium-dose combination group, [#] $P<0.05$.

2.3 三组血清炎症因子水平对比

治疗前三组患者血清炎症因子水平比较无统计学差异($P>0.05$);治疗后三组患者血清 hs-CRP、TNF-α、IFN-γ 水平均低于治疗前,且随着剂量的升高,hs-CRP、TNF-α、IFN-γ 水平呈降低趋势($P<0.05$),见表 3。

2.4 三组不良反应发生情况对比

三组不良反应发生率比较无统计学差异($\chi^2=0.288, P=0.591$),见表 4。

3 讨论

冠心病是临床常见的心血管疾病,主要表现为心律失常、心肌梗死、心力衰竭等,并且随着我国老龄化的加剧、居民生活

表 4 三组用药期间不良反应发生情况对比[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions in the three groups during medication [n(%)]

Groups	Nausea/vomiting	Dizziness/headache	Constipation	Erythra	Total incidence rate
Low-dose combination group(n=40)	2(5.00)	0(0.00)	1(2.50)	1(2.50)	4(10.00)
Medium-dose combination group(n=40)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	0(0.00)	5(12.50)
High-dose combination group(n=40)	3(7.50)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	7(17.50)

水平的提高,增加了冠心病的发病率,其对人们的生命健康已造成严重不良影响^[11-13]。冠心病发病因素复杂,遗传因素、糖脂代谢紊乱等均为诱发该病的常见危险因素,已有报道显示血液中脂质水平长期异常升高是诱发动脉粥样硬化斑块形成和血管内皮功能损伤的重要原因,也是引发冠心病的重要病理基础^[14-16]。临床研究也表明,随着冠心病患者年龄的增长身体机能多出现退行性改变,合并高血脂症的概率明显增加,导致心肌梗死等心血管事件的发生风险大增^[17,18]。因此,寻找新的安全可靠的治疗方案以控制患者血脂水平、改善心功能是临床研究的热点。

他汀类药物在高血脂症的临床治疗中应用效果明确,因为他汀类药物可增强细胞膜表面低密度脂蛋白的活性,降低胆固醇水平;此外,选择性抑制内源性羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶可以阻断细胞中羟甲基戊二酸代谢过程,降低胆固醇合成量^[19,20]。本研究中所用瑞舒伐他汀为新型他汀类药物,在调节脂代谢、降低血脂水平、调节血管内皮功能、改善微循环等方面效果明确,可有效缓解血管内皮损伤和粥样斑块形成^[21]。通心络胶囊为纯中药制剂,现代药理学研究证实通心络胶囊具有抑制动脉粥样硬化和血栓形成、抗炎、改善微循环等功效^[22,23]。

本研究结果显示,采用 10 mg、20 mg 瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗冠心病合并高血脂症患者的总有效率均较高,且治疗后对于血脂指标、炎症因子水平的改善效果均优于治疗前,李健^[24]等人的研究也证实,采用瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗冠心病,可以降低血压,控制正常的血脂水平;姜海东^[25]等人报道,通心络胶囊治疗冠心病可改善其心电图情况,降低血脂水平。此外中、高剂量的瑞舒伐他汀联合通心络胶囊可使 TC、TG、LDL-C 水平降低,上调 HDL-C 水平,改善脂质代谢。炎症反应也是冠心病动脉粥样硬化中的一个重要病理过程,检测患者血清炎症因子水平对评估血管内皮功能损伤和预测心血管事件风险均有重要参考价值^[26-28]。TNF- α 是促进炎症细胞的重要因子,对心肌收缩功能起到抑制作用,促使中性白细胞聚集从而引起组织损伤;IFN- γ 是由 Th1 细胞分泌而成,破坏血管内皮结构和功能,与动脉粥样硬化的行程密切相关;胡文辉^[29]等人报道显示 hs-CRP 可以预测冠心病的预后,说明 hs-CRP 与不良心血管事件的发生关系密切。本研究结果还显示,治疗后,随着剂量的升高,三组患者的 hs-CRP、TNF- α 、IFN- γ 水平呈降低趋势,采用 20 mg 瑞舒伐他汀治疗对改善炎症因子的效果最好,从而减轻冠心病合并高血脂症患者炎症反应、血管内皮功能损伤和延缓动脉粥样硬化进程,分析原因主要与通心络胶囊

具有抗炎、抗凝、调脂等药理学作用有关,并且瑞舒伐他汀也具有抗炎、抗氧化、免疫调节的作用,两者从不同的作用机制起到改善患者炎症反应、脂质代谢的目的,协同作用效果更佳^[30]。另外,在安全性方面,三组患者用药期间不良反应发生率比较无统计学差异,可见三种用药方案的安全性均较好,不同剂量的他汀类药物联合使用通心络胶囊不会明显增加不良反应。

综上所述,在瑞舒伐他汀基础上联用通心络胶囊对冠心病合并高血脂症进行治疗能够显著提升治疗效果,改善患者血脂水平和炎症因子水平,安全有效,且高剂量的瑞舒伐他汀改善患者的炎症反应效果最好,但中、高剂量的瑞舒伐他汀对患者的疗效及脂质代谢的改善效果无显著性差异,因此临床医师应该根据患者病情合理选择药物剂量,保证用药的安全性。

参考文献 (References)

- [1] Khaw KT, Sharp SJ, Finikarides L, et al. Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3): e020167
- [2] Yu D, Shu XO, Rivera ES, et al. Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(1): e010606
- [3] 柴晓芮, 丛洪瀛, 任明保, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇在冠心病患者中的变化及其与冠心病的关系[J]. *中国老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(6): 589-592
- [4] 彭薇, 顾阳, 刘克琴. 冠心病发作及冠状动脉病变程度的相关危险因素分析[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(8): 1144-1147
- [5] Yoshikawa Y, Kimura T. Percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: still in equipoise?[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 187-189
- [6] Tublin JM, Adelstein JM, Del Monte F, et al. Getting to the Heart of Alzheimer Disease[J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 142-149
- [7] Kim BJ, Kang JG, Lee SH, et al. Relationship of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Epicardial Fat Volume by Computed Tomography with Coronary Artery Calcification: Data from the CAESAR Study[J]. *Arch Med Res*, 2017, 48(4): 352-359
- [8] 汪莲开. 通心络胶囊治疗老年冠心病的疗效及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(6): 1321-1322
- [9] 赵剑峰. 瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗冠心病合并高血脂症疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(11): 1208-1210
- [10] 郝大洁, 李静宏. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效及对血脂的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(4): 408-409
- [11] Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow

- reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions:meta-analysis of individual patient data[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 180-186
- [12] 郝美嘉, 陈文卫, 王敏, 等. 冠心病患者颈动脉粥样硬化超声相关参数与病变严重程度的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(12): 2275-2278
- [13] Avazpour N, Hajjari M, Yazdankhah S, et al. Circulating HOTAIR RNA Is Potentially Up-regulated in Coronary Artery Disease [J]. *Genomics Inform*, 2018, 16(4): e25
- [14] Han GX, Xia L, Li SS, et al. The Association between the C5263T Mutation in the Mitochondrial ND2 Gene and Coronary Heart Disease among Young Chinese Han People [J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30(4): 280-287
- [15] Yang Q, Wang JH, Huang DD, et al. Clinical significance of analysis of the level of blood fat, CRP and hemorheological indicators in the diagnosis of elder coronary heart disease [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(8): 1812-1816
- [16] Laimoud M, Faris F, Elghawaby H. Intravascular evaluation of coronary atherosclerotic lesions among Egyptian diabetic patients with acute coronary syndromes[J]. *Egypt Heart J*, 2018, 70(4): 237-241
- [17] 刁元彬, 钱稚萍, 罗江秀, 等. 瑞舒伐他汀治疗冠心病伴血脂血症的疗效及其对血脂、炎性介质及内皮指标的影响[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(8): 765-768, 772
- [18] Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB Sr, et al. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(5): 451-458
- [19] Sun Y, Xie G, Patel A, et al. Prescription of statins at discharge and 1-year risk of major clinical outcomes among acute coronary syndromes patients with extremely low LDL-cholesterol in clinical pathways for acute coronary syndromes studies [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(9): 1192-1200
- [20] Yu G, Zhang Y, Wang Y, et al. Factors that contribute to poor adherence to statin therapy in coronary heart disease patients from Chongqing and measures to improve their therapeutic outcomes [J]. *Genes Dis*, 2018, 5(4): 335-341
- [21] Olszewska-Banaszczyk M, Jackowska P, Gorzelak-Pabiś P, et al. Comparison of the effects of rosuvastatin monotherapy and atorvastatin-ezetimibe combined therapy on the structure of erythrocyte membranes in patients with coronary artery disease [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(2): 258-262
- [22] 张耀文, 方任飞, 杨超, 等. 通心络胶囊用药安全性的系统评价[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(4): 337-342, 348
- [23] 李红蓉, 张肖, 常丽萍, 等. 通心络胶囊抗动脉粥样硬化研究进展 [J]. *中成药*, 2016, 38(2): 386-391
- [24] 李健, 魏峰, 陶金松, 等. 瑞舒伐他汀联合通心络胶囊治疗高血压合并冠心病的临床疗效分析[J]. *贵州医药*, 2017, 41(9): 951-953
- [25] 姜海东, 由丽娜, 马秋野. 普伐他汀联合通心络胶囊治疗高血压合并冠心病的疗效和安全性观察 [J]. *河北医学*, 2013, 19(11): 1697-1699
- [26] Subirana I, Fitó M, Diaz O, et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3191
- [27] Jönsson S, Lundberg AK, Chung RWS, et al. Glucocorticoid sensitivity and inflammatory status of peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary artery disease [J]. *Ann Med*, 2018, 50(3): 260-268
- [28] Wirtz PH, von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(11): 111
- [29] 胡文辉, 阮丽仙, 程海涛, 等. hs-CRP、Lp-PLA2 和 DD 在预测冠心病患者预后中的价值研究 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(15): 2180-2181, 2184
- [30] 段丙军, 林德智, 熊富权, 等. 通心络胶囊治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的疗效及作用机制[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(10): 1065-1068

(上接第 3907 页)

- [20] Calhoun A, King C, Khoury R, et al. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(15): 1711-1717
- [21] Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(10): 1053-1061
- [22] Qiang X, Li Y, Yang X, et al. DL-3-n-butylphthalide-Edaravone hybrids as novel dual inhibitors of amyloid- β aggregation and monoamine oxidases with high antioxidant potency for Alzheimer's therapy[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(4): 718-722
- [23] Ebrahim AS, Oremus M. A pharmacoeconomic evaluation of cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(11): 1245-1259
- [24] Tavakoli-Ardakani M, Abbaspour H, Farhadi Nasab A, et al. Study of the Effect of Memantine on Negative Sign in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorders [J]. *Iran J Pharm Res*, 2018, 17(Suppl): 122-129
- [25] 陆守荣, 温浩, 宋惠珠, 等. 丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(22): 2042-2045
- [26] Zhang Y, Huang LJ, Shi S, et al. L-3-n-butylphthalide Rescues Hippocampal Synaptic Failure and Attenuates Neuropathology in Aged APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(12): 979-987
- [27] 赵明, 闫雷, 龚守良, 等. A β 42 介导的阿尔茨海默病对小脑 AMPA 受体 GluR2 亚基及 caspase-3 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(10): 2436-2438
- [28] 朱展频, 朱虹. A β 类和 Tau 蛋白类分子探针在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(4): 291-294
- [29] 何晓燕, 杨丽娟, 李红燕, 等. 血浆中 A β 及 Tau 蛋白水平检测在阿尔茨海默病诊断中的效果[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(z2): 85-86
- [30] 孙卓, 陈霞. 以淀粉样蛋白为靶点的抗阿尔茨海默病药物研发进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(10): 1257-1260